UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS UNICAMP

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA E DE COMPUTAÇÃO - FEEC
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA

EA-097 - Técnicas Experimentais em Engenharia Biomédica
(Soriano *et al.*, XX CBEB 2006)

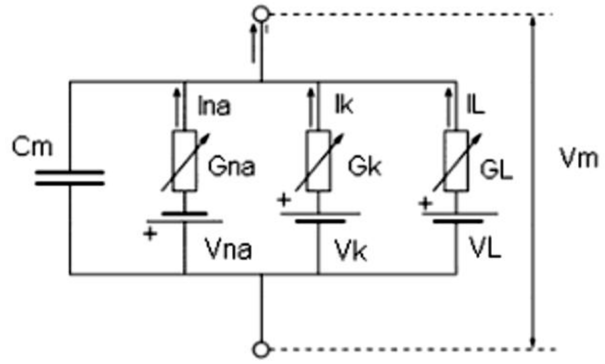
Aluno(s):____

Modelo de Hodgkin – Huxley no MATLAB

1. Introdução

O potencial de ação (PA) consiste de uma variação não-linear do potencial transmembrana (V_m) em resposta a um estímulo adequado. Sua ocorrência se deve a variações na permeabilidade da membrana celular, i.e., na condutância dos íons (Aidley, 1998). A natureza dos potenciais V_m foi modelada por Hodgkin e Huxley (H-H) em um trabalho teórico e experimental que lhes rendeu, juntamente com John Carew Eccles, o prêmio Nobel de fisiologia ou medicina em 1963 (Hodgkin & Huxley, 1952; Weiss, 1996). Usando o modelo de H-H, é possível se reproduzir de forma acurada diversos fenômenos eletrofisiológicos observados nas células excitáveis, o que o torna muito interessante para aplicações didáticas.

O modelo de H-H é descrito por um sistema de quatro equações diferenciais ordinárias, não-lineares, acopladas, que pode ser sintetizado no circuito abaixo:



Onde, G_{Na}, G_K são respectivamente as condutâncias aos íons Na^+ e K^+ (mS/cm^2). G_L é uma condutância não específica (*leak* = vazamento). V_{Na}, I_{Na}, V_K, I_K, V_L e I_L são os potenciais de equilíbrio (mV) e as correntes ($\mu A/cm^2$) para os mesmos íons. C_m é a capacitância específica de membrana em $\mu F/cm^2$. O controle das condutâncias é feito pelo estabelecimento de configurações particulares para as partículas existentes na membrana, denominadas, no modelo, de variáveis de ativação (*m* e *n*) e inativação (*h*) (que variam de 0 a 1) para se referir ao controle dependente de tempo e potencial da condutância aos íons, no intervalo de 0 a 1. Assim, a condutância final da membrana ao íon Na^+ é dada pelo produto de *m*, *h* e da condutância GNa máxima (mS/cm^2) e, de modo semelhante, a condutância final ao K^+ e dada por

GK (mS/cm^2) e n (Hodgkin & Huxley, 1952; Weiss, 1996). Deste modo, considerando que $I_X = g_X (V_m – V_X)$, as correntes iônicas são dadas por:

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_m - V_{Na})$$

$$I_k = \bar{G}_k \cdot n^4 \cdot (V_m - V_k)$$

$$I_L = G_L \cdot (V_m - V_L)$$

Os expoentes das variáveis *m*, *h* e *n* foram determinados experimentalmente, e relacionados com o número de partículas eventualmente envolvidas no controle da condutância (Hodgkin & Huxley, 1952).

Já pelo circuito apresentado acima, podemos calcular a corrente total através da membrana por:

$$I = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{Na} + I_K + I_L$$

Isolando ${\partial V_m}/{\partial t}$:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{C_m} \cdot (I_{St} - I_{Na} - I_K - I_L)$$

Onde I_{St} é a corrente aplicada na estimulação. Considerando as equações para as variações de *m*, *h* e *n*:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \alpha_m \cdot (1 - m) - \beta_m \cdot m$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \alpha_h \cdot (1 - h) - \beta_h \cdot h$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \alpha_n \cdot (1 - n) - \beta_n \cdot n$$

α e β são funções dependentes de Vm, determinadas experimentalmente, que representam a taxa de transição da condição inativada para a ativada e vice-versa (Hodgkin & Huxley, 1952).

2. Objetivos

Entender a composição das equações básicas da solução clássica do modelo de H-H e alterá-la para solução de outros problemas ou mesmo possibilitando implementações em outros softwares disponíveis.

3. Procedimento Experimental

Em um computador com MATLAB instalado, copie os arquivos “Chamando_H_H.m” (Arquivo 1) e “H_H.m” (Arquivo 2) para o mesmo diretório. **Obtenha os arquivos com o responsável pela disciplina**. O arquivo 1 deve ser executado para obtenção das formas de ondas. O arquivo 2 contém as equações do modelo e a geração do pulso estimulatório. O arquivo 1 permite alterar as condições iniciais por meio dos valores passados à função *ode45* (Runge-Kutta de quarta ordem), assim como o intervalo e o passo de integração, definidos pelo vetor *tspan*. **Anexe ao seu relatório o código alterado para a realização de cada uma das atividades a seguir**. Caso não obtenha os arquivos, use o código da seção 5.

3.1. Simule um PA a partir de um único estímulo supralimiar (amplitude de Ist de 6 μA/cm^2, duração 2 ms, aplicado no instante 25 ms). Descreva como você realizou esta simulação e gere gráficos mostrando V_m, m, h, n, G_{Na}, G_K, I_{Na} e I_K.

COLE AQUI O GRÁFICO

3.2. Simule PA's com diferentes variações sub-limiares de V_m. Os estímulos deverão ter amplitude de 3.5, 3.9 e 4.0 μA/cm^2, e todos com duração de 2 ms e iniciados a partir do instante 25 ms. O que você observou? Gere um gráfico com seu resultado.

COLE AQUI O GRÁFICO

3.3. Obtenha a curva intensidade x duração, para durações de estímulo descritos na tabela abaixo. Calcule a reobase e a cronaxia. O cálculo destes parâmetros pode ser feito pelo ajuste dos pontos obtidos na simulação a equação de Weiss-Lapicque ($I_{St} = I_{rh}\left(1 + \frac{C_r}{d}\right)$).

Intensidade ($\mu A/cm^2$)	Duração (ms)	Intensidade ($\mu A/cm^2$)	Duração (ms)
	0.5		3.0
	1.0		3.5
	1.5		4.0
	2.0		4.5
	2.5		5.0

Reobase: __________

Cronaxia: __________

COLE AQUI O GRÁFICO

3.4. Modifique o modelo de H-H para obtenção do modelo de Noble. A modificação pode ser implementada por meio de expressões análogas ao modelo H-H que podem ser encontradas na literatura (Noble, 1962). O modelo para PA's em fibras de Purkinjie destaca-se por apresentar dois componentes distintos para a condutância ao potássio, um rápido e outro lento em relação ao V_m. A corrente I_{St} é nula, C_m é 12 vezes maior e V_m oscila evidenciando sua característica marca-passo. Descreva as alterações que você realizou no modelo e gere um gráfico do curso temporal de V_m e outro com os parâmetros m, n e h. Em sua simulação parta da seguinte condição inicial:

[V m h n] = [-70.64 0.07 0.60 0.32]

____

____

____

____

____

____

____

____

____

____

____

____

____

COLE AQUI O GRÁFICO

4. Referências bibliográficas

1. AIDLEY, J.D. The Physiology of Excitable Cells. Cambridge University Press, 3rd ed., Cambridge, 1998.

2. Hodgkin, A.L.; Huxley, A.F. A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve. Journal of Physiology, v. 117, p. 500-544, 1952.

3. WEISS, T. F. Cellular Biophysics. The MIT Press, USA, 1996.

4. Noble, D. A modification of the Hodgkin - Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. Journal of Physiology, v. 160, p. 317-352, 1962.

5. Códigos

Arquivo 1 ("chamando_H_H.m"):

```
%Constantes
global VNa GNa Gk Vk VL GL;
VNa = 115; GNa = 120;
Vk = -12; Gk = 36;
VL = 10.6; GL = 0.3;
tspan=0:0.1:60; j = 1;
%Integraçao numerica
[t,y] = ode45('H_H',tspan,[-5 0 0.5
0.33]);
%Resposta da integraçao numerica
V = y(:,1); m = y(:,2); h = y(:,3);
n = y(:,4);
%Calculo das correntes e
condutancias
for j = 1:1:length(V)
       GNa_barra(j) =
GNa*m(j)^3*h(j);
       INa(j) = GNa_barra(j)*(V(j)-
VNa);
       Gk_barra(j) = Gk*n(j)^4;
       Ik(j) = Gk_barra(j)*(V(j)-
Vk);
       IL(j) = GL*(V(j)-VL);
end
%Geraçao de gráficos
figure(1)
subplot(4,1,1); plot(t,V,'k');
ylabel('Vm - V_o [mV]');
subplot(4,1,2);
plot(t,m,'k-',t,h,'k:',t,n,'k-
.');hold on;
ylabel('Ativaçao e Inativaçao');
legend('m','h','n',2);
subplot(4,1,3)
plot(t,GNa_barra,'k-
',t,Gk_barra,'k:');hold on;
legend('GNa','Gk',2);
ylabel('[mS/cm2]');
subplot(4,1,4)
plot(t,INa,'k-',t,Ik,'k:');hold on;
xlabel('Tempo [ms]');
ylabel('INa e Ik [nA/cm2]');
legend('INa','Ik',2);
```

Arquivo 2 ("H_H.m"):

```
function dydt = H_H(t,y)
dydt = zeros(size(y));
%Constantes
global VNa GNa Gk Vk VL GL;
Ist = 0;Cm = 1;
%Condiçoes iniciais
V = y(1);m = y(2);h = y(3);n = y(4);
%Geraçao do pulso estimulatorio
if t >= 25 & t <= 27
       Ist= 6;
else
       Ist=0;
end
%Equaçoes diferenciais e transiçao
entre estados
dydt(1)= (1/Cm)*(Ist - (GNa*m^3*h*(V
- VNa) +
Gk*n^4*(V - Vk)+GL*(V - VL)));
a_m = 0.1*(25 - V)/(exp(0.1*(25-V))-
1);
b_m = 4*exp(-V/18);
dydt(2)= a_m*(1-m) - b_m*m;
a_h = 0.07*exp(-V/20);
b_h = 1/(exp(0.1*(30-V))+1);
dydt(3)= a_h*(1-h) - b_h*h;
a_n = 0.01*(10 - V)/(exp(0.1*(10-
V))-1);
b_n = 0.125*(exp(-V/80));
dydt(4)= a_n*(1-n) - b_n*n;
```